

УДК 547.94:547.461.2:547.233

М.Ж. ЖУРИНОВ, А.М. ГАЗАЛИЕВ, О.В. БАКБАРДИНА, М.К. ИБРАЕВ

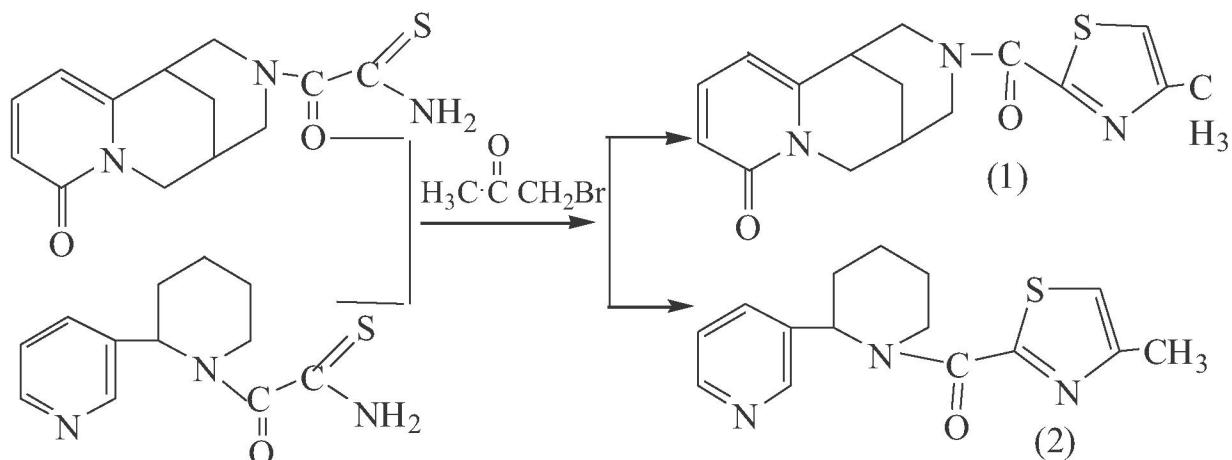
РЕАКЦИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОНОТИООКСАМИДОВ С α -ГАЛОГЕНКЕТОНАМИ С ОБРАЗОВАНИЕМ ТИАЗОЛОВ

Осуществлен синтез тиазолов взаимодействием бромацетона с ранее синтезированными монотиооксамидными производными некоторых алкалоидов и их структурных аналогов.

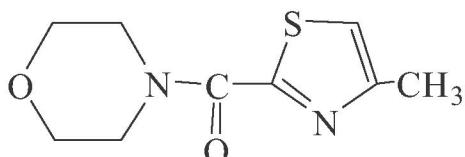
Все большее внимание в настоящее время уделяется синтезу конденсированных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений. Эти соединения являются либо фармакофорными фрагментами уже известных лекарственных препаратов, либо природными биологически активными органическими соединениями [1,2]. Как известно, вследствие наличия в сопряженной системе амидов и тиоамидов сильной электродонорной аминогруппы электрофильность (тио)карбонильного атома углерода, а следовательно, и реакционная способность амидов, тиоамидов в реакциях ацилирования и алкилирования достаточно низкая, объясняется это так-

же и тем, что амид-ион NH_2^- – плохо уходящая группа. Однако структурные особенности монотиооксамидов – близкое расположение тиамидной и амидной функций, позволяют им легко вступать в реакции алкилирования с последующей гетероциклизацией с сохранением атома серы, что может позволить создавать серосодержащие гетероциклические амиды – тиазоловые соединения.

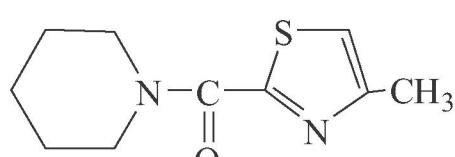
С целью расширения арсенала новых потенциально биологически активных веществ нами осуществлено взаимодействие ранее синтезированных монотиооксамидов с бромацетоном с образованием тиазолов:



Аналогично получены соответствующие тиазоловые производные на основе морфолин – и пиперидинсодержащих монотиооксамидов (3,4).



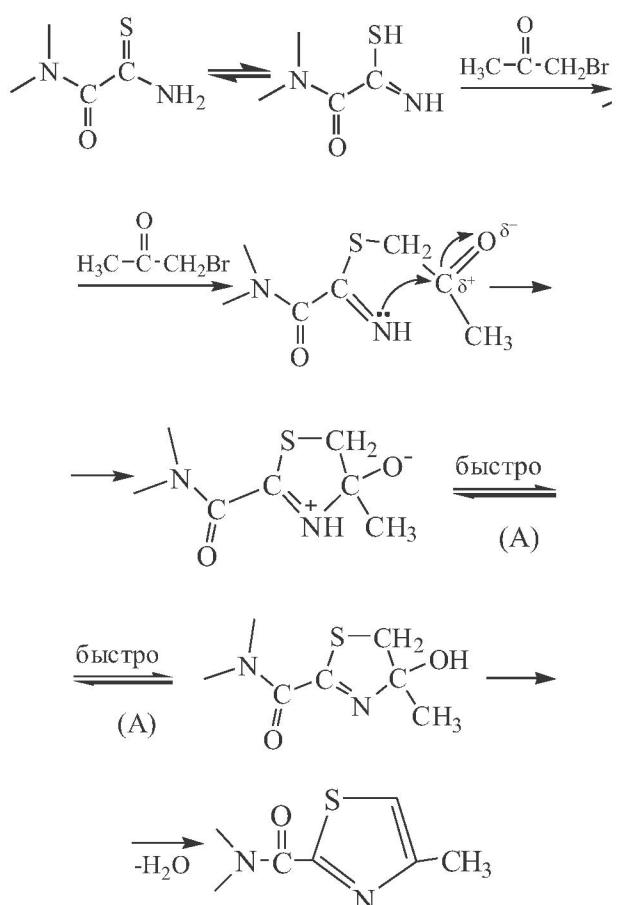
(3)



(4)

Реакции проводились в среде уксусной кислоты при длительном нагревании реакционной смеси.

Предположительно вначале реакции происходит алкилирование бромацетоном по атому серы с дальнейшим присоединением амина по карбонильной группе по следующему механизму:

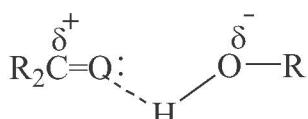


На первой стадии процесса образования циклического продукта карбонильное соединение атакуется нуклеофилом, т.е. свободная электронная пара концевого атома азота атакует карбонил, в результате чего образуется продукт присоединения (A). Эта стадия протекает достаточно быстро, после чего наступает стадия дегидратации продукта присоединения, которая лимитирует скорость всей реакции и приводит к конечному продукту.

При спектроскопическом исследовании большого числа реакций аналогичного вида часто фиксируется очень быстрое исчезновение полосы поглощения группы $>\text{C}=\text{O}$, причем полоса может даже полностью исчезнуть еще до появления полосы группы $>\text{C}=\text{N}-$, характерной для

конечного продукта реакции, что свидетельствует об образовании промежуточного соединения.

Реакция хорошо протекает в протонных растворителях, в данном случае в уксусной кислоте, что, по-видимому, связано с активацией карбонильного атома углерода в альдегиде вследствие образования связи между кислотным атомом водорода и карбонильного кислорода остатка ацетона.



Полученные тиазолы (1-4) представляют собой масла, кристаллизующиеся при длительном стоянии, растворимые в воде, но нерастворимые в органических растворителях имеющие высокие температуры плавления. Выходы продуктов (1-4) составляют от 12 до 76%.

С наименьшими выходами выделены анабазиновые продукты (2), что объясняется пониженной реакционной способностью алкалоида анабазина, связанной с стереоэкранирующим влиянием объемного пиридинового фрагмента с системой сопряженных π -связей в α -положении пиридинового цикла, где при определенной пространственной ориентации пиридинового фрагмента, возможно, происходит сопряжение его ароматической электронной системы с неподеленной парой атома азота пиридинильной части молекулы, что в итоге снижает реакционную способность анабазина.

Строение и состав полученных соединений подтверждены данными ИК-, ПМР-спектроскопии и элементного анализа [3, 5].

В ИК спектрах синтезированных соединений (1-2) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний $-\text{C}=\text{N}$ связи в области 1500-1580 cm^{-1} , полосы валентных колебаний $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}-\text{S}$ связи проявляются в области 1580-1600 cm^{-1} и 720-600 cm^{-1} соответственно, также дополнительные полосы поглощения проявляются в области 1660-1630 cm^{-1} , характерные для валентных колебаний $\text{CH}_2=\text{CH}$ -групп.

При анализе спектра ПМР соединения (4-метилтиазол-2-ил)(анабазинил)-метанона (2) протоны алкалоидного каркаса проявляются в характерных для них областях [5,6,7]. Так, резонируют в области слабых полей: дублет при 8,61 (H1) и 8,33 м.д., квартет протонов при 7,63 (H3) и

7,15 (H2) – сигналы ароматических π -протонов пиридинового кольца H1, H2, H3 и H4.

Сложный мультиплетный сигнал метиленовых протонов в более сильных полях спектра (3,45-3,75 м.д.) относится к пиперидиновому циклу (2). Единственный метинный протон этого фрагмента обычно проявляется в спектре в аналогичной области, сигналы у атомов углерода групп CH_2 пиперидинового ядра проявляются в виде мультиплета в области 1,82-2,46 м.д.

В виде дублета резонирует в области 4,25 м.д. сигнал соответствующий аксиальному и экваториальному H6-протонам (4-метилтиазол-2-ил)(цитизинил)-метанона (1). Группа линий в области 3,42 м.д. определяет в виде дублета сигналы протонов H-7.

Синтез тиазолов (общая методика). К монотиооксамиду (полученный по способу Б) при перемешивании добавили бромацетон в уксусной кислоте. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 65-70 °C с обратным холодильником 48 часов, затем, отогнав уксусную кислоту, к остатку добавили водный аммиак. Выпавший осадок отфильтровали, высушили и перекристаллизовали из этанола.

Взаимодействие N(S)-морфолил-N(O)-цитизинилтиооксамида с бромацетоном (1). К 0,4 г (0,002 молей) монотиооксамиду (полученный по способу Б) при перемешивании добавили 0,27 г (0,002 молей) бромацетон в 10 мл уксусной кислоте. Реакционную смесь нагревали при температуре 65-70 °C с обратным холодильником 48 часов, затем, отогнав уксусную кислоту, к остатку добавили 5 мл водного аммиака. Выпавший осадок отфильтровали, высушили и перекристаллизовали из этанола. Выход 20,08 %. Кристаллическое вещество. Т. пл. 206-207 °C. R_f 0,72.

Взаимодействие N(S)-морфолил-N(O)-анабазинилтиооксамида с бромацетоном (2) получен аналогично соединению (1). Кристаллическое вещество. Выход 12,28 %. Т. пл. 182-183 °C. R_f 0,75.

Взаимодействие N(S)-морфолил-N(O)-морфолилтиооксамида с бромацетоном (3)

получен аналогично соединению (1). Кристаллическое вещество. Выход 76,33 %. Т. пл. 214 °C с разложением. R_f 0,58.

Взаимодействие N(S)-морфолил-N(O)-пиперидинилтиооксамида с бромацетоном (4) получен аналогично соединению (1). Порошкообразное вещество. Выход 41,46 %. Т. пл. 197-198 °C. R_f 0,72.

ЛИТЕРАТУРА

1. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н. Циклизация б-галогенбензоилхлоридов и динуклеофилами – удобный метод построения конденсированных гетероциклов // Известия РАН. Сер. хим. 2004. № 6. С. 1091-1105.

2. Органическая химия: Учеб. для вузов: В 2 кн. / Белобородов В.Л., Зурабян С.Э., Лузин А.П., Н.А. Тюкавкина; Под ред. Н.А. Тюкавкиной. М.: Дрофа, 2002. Кн. 1: Основной курс. 640 с.

3. Giamanco L., Giambrone S. Гетероциклические амины – производные тиомочевины // Atti Accad sci. Lettere e arti Palermo. 1964. № 23. Р. 135. РЖХ. 1966. 9Ж350.

4. Пат. 1080174 Англ. Соединения, обладающие гипотензивной активностью и лечение гипертонии с их помощью / Berger A., Borgaes E.E.; опубл. 23.08.67. РЖХ. 1968. 19Н345П.

5. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Нуркенов О.А., Кулаков И.В. Химия и фармакология гидразидов. Алматы: Гылым, 2002. 132 с.

6. Заварзин И.В., Яровенко В.Н., Чернобурова Е.И., Краюшкин М.М. Синтез монотиооксамидов и их свойства. // Известия АН. Сер. хим. 2004. Т. 53, № 2. – С. 398-401.

7. Заварзин И.В., Яровенко В.Н., Чернобурова Е.И., Щетинина М.А., Краюшкин М.М. Взаимодействие монотиооксамидов с O-метил-гидроксиламином // Известия АН. Сер. хим. – 2004. – Т. 53, № 2. – С. 456-458.

Резюме

Тиазолдарды синтездеу бромацетонның кейір алкалоидтардың бұрын синтезделген монотиооксамизді туындыларымен және олардың құрылымдық аналогтарымен өзара әрекеттесуі жүзеге асты.

Summary

The synthesis of thiazoles of bromatseton interaction with the previously synthesized monotiookside of some alkaloids and their structural analogs.

Карагандинский государственный
технический университет,
г. Караганда

Поступила 18.05.10 г.